Lane Medical Library

Aus dem Hygienischen Institute der Universität Würzburg
Vorstand: Geheimrat Professor Dr. K. B. Lehmann

Versuche mit Tetrachlorkohlenstoff

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Friedrich Mergner
aus Katzwang bei Nürnberg

Würzburg
Paul Scheiner, Buchdruckerei und Verlagsanstalt
1929

Referent:

Geheimer Rat Professor Dr. K. B. LEHMANN.

I. Aufgabe und Methodik.

Im Jahre 1910 sind im Hygienischen Institut zu Würzburg eine Reihe eingehender Versuche über die vergleichende Giftigkeit der gechlorten Kohlenwasserstoffe der Fettreihe ausgeführt worden. (K. B. Lehmann in Verbindung mit Behr, Würth, Ruad, Flieg, Franz, Herrmann, Knoblauch, Gundermann: Ztschr. f. Hyg. 74 p. 1). Es wurden 6 der praktisch wichtigsten Stoffe miteinander verglichen, indem Tiere in einem konstanten Luftstrom gehalten wurden, dem in der Zeiteinheit gleichbleibende gewogene Mengen des betreffenden Giftes in Dampfform zugemischt wurden. Durch Mischen des Gases mit Ventilator, gelegentliche quantitative chemische Bestimmungen (vgl. p. 11) des tatsächlich vorhandenen Gehaltes schien ein maximaler Grad von Zuverlässigkeit der Versuche gewährleistet. Die Arbeit lieferte über den Zusammenhang zwischen Konzentration und den 3 Wirkungsgraden [a) Liegenbleiben, b) leichte Narkose, c) schwere Narkose] elegante Kurven, und es schien kein Zweifel, dass hier ein einwandfreies Material vorliege. „Leichte" Narkose wurde in der Arbeit der Zustand des Tieres genannt, wenn alle Reflexe bis auf den Cornealreflex fehlten, bei „schwerer" Narkose fehlte auch der Cornealreflex. Bei Selbstversuchen mit Tetrachlorkohlenstoff kam Herr Geheimrat Lehmann mit seinen Schülern aber mehrfach zur Ansicht, dass Tetrachlorkohlenstoff auf den Menschen doch etwas stärkere Wirkung habe, als nach den Katzenversuchen zu erwarten sei [1]).

Die kurzen, meist nur 30—60 Minuten dauernden Versuche von Lütgens [2]) aus dem Würzburger Institut zeigten folgendes:

Bei einer Konzentration von 24,2 mg/l ist das Tier (abgesehen von Würgbewegungen nach 27 Minuten) nach 1 Stunde noch vollkommen wohl.

Bei einer Konzentration von 26,3 mg/l ist auch noch — ausser leichtem Schwanken gegen Versuchsende — nach 75 Minuten keine Wirkung zu sehen.

---

[1]) Dissertation Eppinghaus.
[2]) Arch. für Hyg.

Bei 56,0 mg/l treten nach 50 Minuten Zuckungen in den Hinterbeinen, ferner Gleichgewichtsstörungen auf.

Diese Versuche zeigen Uebereinstimmung mit den von Geheimrat Lehmann mitgeteilten Beobachtungen. Auffallend ist dagegen ein Versuch mit 59 mg/l, bei dem im Gegensatz zum Versuch mit 56 mg/l schon nach 37 Minuten Liegenbleiben eintrat, das Tier also eine auffallend grössere Empfindlichkeit aufweist als das Vergleichstier.

Ein Versuch mit 80 mg/l, der nach 25 Minuten Liegenbleiben zeigte, stimmt mit den früheren Arbeiten überein.

Das letzte Tier zeigt bei 220 mg/l eine auffallende Widerstandsfähigkeit, erst nach 20 Minuten bleibt es liegen. Geheimrat Lehmann fand in 3 seiner alten Versuche bei ähnlichen Dosen eine Zeit von 7—5 Minuten bis zum Liegenbleiben des Tieres. Hier war die Dosierung sorgfältig gemacht und chemisch kontrolliert worden. Lütgen's Tier war also nur halb so empfindlich, dasselbe wurde übrigens zweimal von Lütgens untersucht und zeigte beidemale die gleiche Resistenz.

Soweit herrscht eine leidliche Uebereinstimmung in den Resultaten. Bei der Bedeutung des Tetra schien es aber doch wünschenswert, die alten Versuche noch einmal an einem reicheren Material und in zeitlich ausgedehnteren Versuchen zu wiederholen. Von den ersten Versuchen an zeigte sich mir das Resultat, dass die Dose für das Liegenbleiben oder die leichteste Dose fast stets sehr gut mit der älteren übereinstimmt, dass aber leichte und schwere Narkose in den neuen Versuchen fast allgemein bei kürzeren Zeiten eintrat, als sie in den vom Jahre 1910 angegeben sind. Es wurde daraufhin eine sorgsame Kontrolle des ganzen Apparates vorgenommen, um festzustellen ob die berechnete Tetramenge der tatsächlichen vollkommen entspräche. Die Berechnung 1910 wurde so vorgenommen, dass die verdampfte und in den Respirationsapparat gepresste Tetramenge durch die Menge der Ventilationsluft dividiert wurde und so der Gehalt pro Liter errechnet wurde Ich verfuhr auf Rat von Herrn Geheimrat Lehmann etwas anders, weil ich Tetrasorten zu untersuchen hatte, die zum Teil absichtlich mit Alkohol vermischt waren. Ich rechnete mir aus, wieviel Tetra ich dem genau gemessenen Ventilations - Luftstrom in der Zeiteinheit zuzusetzen hätte, um den gewünschten Gehalt zu bekommen. Die Verdampfung dieser, alle 5 Minuten gegebenen Tetraprobe kontrollierte ich sorgsam in folgender Weise: Der in die

gläserne Respirationskammer einströmende Frischluftstrom passierte vorher eine zweifach tubulierte Glasflasche, die in warmem Wasser stand. Aus einem Hahn liess ich die berechnete Menge Tetra (in der speziell zu prüfenden Qualität) in die Flasche fliessen und richtete die Temperatur so ein, dass am Ende der 5 Minuten eine vollständige Verdampfung der leicht flüchtigen Flüssigkeit eingetreten war. Um diese zu beobachten, setzte ich auf Rat von Herrn Geheimrat Lehmann dem Präparate ein wenig Sudan III zu. Man sah dann sehr leicht, wann der Farbstoff gelöst und wann er getrocknet war. Um dies noch besser verfolgen zu können, stellte ich die Tetraflasche auf eine weisse Glasscheibe, der Tetra wurde bei Zimmertemperatur gemessen und für jeden ccm 1,65 in Anrechnung gebracht. Die Werte sind 2 % zu hoch, da bei 20 ° eine Volumvermehrung von 2 % stattfindet; das ist aber belanglos.

Die Gasuhr zur Messung des durchgehenden Luftstromes wurde öfter kontrolliert, mehrfach abgelesen und nach dem Verhältnis der verdampften Tetramenge und der durchgesogenen Luft des Gasgehaltes des Versuchsraums kontrolliert. Mit den berechneten Zahlen verglich ich in mehreren Versuchen analytisch bestimmte. Aus dem Tierraume saugte ich mit Hilfe eines Aspirators 10—15 Liter der Kastenluft langsam durch drei hintereinandergeschaltete Vorlagen von absolutem Alkohol. Die drei Vorlagen gaben nach kunstgerechtem Zusatz von Natrium und sechsstündigem Erhitzen im Rückflusskühler das Chlor als mit Silber titrierbares Chlornatrium. Die Resultate ergaben ungefähr 87 % der durch Berechnung zu erwartenden Tetramengen. Ich fand aber auch keine höheren Zahlen als 87 %, wenn ich abgewogene Tetramengen der Natriummethode unterzog. Ich habe also bewiesen, dass die von mir berechneten Tetramengen tatsächlich da waren. — Die Luft wurde mit einem kleinen Elektroventilator gemischt. Ehe ich das Tier in den Apparat brachte, war die Gasdurchströmung etwa 40 Minuten lang im Gange. Es wurde dann einen Moment die Türe geöffnet und das Tier eingesetzt Da man den Tieren bei laufendem Ventilator, obwohl die Temperatur ohne Heizung kaum unter 16° Celsius sank, deutliches Frieren ansah, wurde ein elektrischer Heizkörper eingebaut, der vielfach benützt wurde [1]). Ich habe nicht den Eindruck, als ob durch

[1]) In den früheren Arbeiten wird nur „Zittern" der Tiere erwähnt. Bei Lütgens findet sich keine diesbezügliche Bemerkung.

Heizung des Raumes auf 25—30° Celsius die Temperaturabnahme der Tiere stark beeinflusst worden wäre. Auch das Zittern und die Krämpfe der Tiere, die wir anfangs als Kältewirkung gedeutet hatten, wurde vielfach von dem Erwärmen nicht deutlich beeinflusst! Die Normaltemperatur der Katzen von 38,3—38,8° sank in den meist 1—6 Stunden dauernden Versuchen meist auf 36—37°, in einzelnen Fällen bis 34,5

Die Grösse der Temperaturabnahme der Tiere scheint in keinem festen Zusammenhang zur Dauer der Versuche zu stehen. Die grösseren Abnahmen liegen ziemlich wahllos über alle Konzentrationen und Versuchszeiten verstreut. — Nur einigemale wurde keine Temperaturabnahme, sondern eine -zunahme gefunden; meist war im letzteren Fall die Temperatur des Versuchsraumes etwa 30°[1]).

Das Befinden der Tiere wurde im Apparat in der üblichen Weise beobachtet, das Eintreten der kritischen Momente: Liegenbleiben, leichte — schwere Narkose, möglichst genau bestimmt. Um hierzu den Versuchsraum nicht öffnen zu müssen, wurde bei der Prüfung der leichten Narkose durch ein kleines, verschliessbares Loch der Kastenwand ein gebogener Glasstab eingebracht und mit ihm das Ohr oder die Nase des Tieres etwas gegen die Unterlage gequetscht. Dabei wurde sorgsam darauf geachtet, dass nicht Zuckungen des Tieres etwa einen Reflex vortäuschten. Zur Bestimmung der schweren Narkose wurde nach manchem Probieren in ähnlicher Weise die Cornea des Tieres mit einer Federfahne berührt. Hatte das Tier die Augen geschlossen, so wurde der innere Augenwinkel gewählt; gelegentlich wurde auch versucht, das Oberlid mit einem Glasstab zurückzuschieben und die Cornea selbst zu berühren. Auf diese Weise war es leicht, die Prüfung beliebig oft zu wiederholen. Im übrigen war nicht allzuviel an den Tieren zu sehen. Auf eine ausführliche Wiedergabe der höchst einförmigen, meist nichts Neues bringenden Protokolle habe ich verzichtet. Ich gebe die Zahlen unten in Tabellen.

Kein Versuch wurde bis zum Tod des Tieres fortgesetzt, sondern mit dem Eintreten der tiefen Narkose abgebrochen.

Es zeigte sich bei allen Versuchsreihen, dass einzelne

[1]) Die Versuche mit CS_2haltigem Tetra, die im Sommer bei einer Durchschnittstemperatur von 25° ohne Heizung gemacht wurden, zeigten eine Temperaturabnahme bis zu 4,4 und 4,7°.

Tiere, die den Versuch ohne allzugrosse Schädigung überstanden zu haben schienen, am folgenden oder zweitfolgenden Tage zugrunde gingen. Es wurde möglichst durch Sektion zu ermitteln gesucht, wodurch der Tod der Tiere bedingt sei.

Im einzelnen war mir die Aufgabe gestellt, zu vergleichen:

1. einen Tetrachlorkohlenstoff, der nach den Methoden hergestellt war, wie man früher Tetrachlorkohlenstoff fabrizierte und der nach den Angaben der Fabrik einen CS_2-Gehalt von 0,3 % zeigte;

2. einen annähernd chemisch reinen Tetra, wie er gegenwärtig in der deutschen chemischen Technologie angewendet wird. Dieses Präparat enthält nur noch Spuren von CS_2 und angeblich keine bestimmbare Beimischung anderer gechlorter Kohlenwasserstoffe.

3. Wurde Tetra Nr. 2 verwendet unter Beimischung von 5 % Alkohol.

Vorbemerkungen zu den Tabellen.

1. Es wurden erst die nach längerer Uebung mit dem Apparate und genauem Studium aller Schwierigkeiten erhaltenen Resultate als richtig angesehen.

2. Nach Einbringen der Tiere in den momentan geöffneten Kasten blieb dieser fest verschlossen bis zum Versuchsende.

3. „Liegenbleiben" wurde angenommen, wenn das Tier sich nicht mehr selbst erheben konnte; „leichte Narkose", wenn das Tier auf Kneifen von Ohr oder Schnauze nicht mehr reagierte; „schwere Narkose" war vorhanden, wenn auch der Cornealreflex verschwunden war.

4. Die Tabellen sind so kurz wie möglich gegeben.

5. Zwei Tiere, die eine offensichtliche Ueberempfindlichkeit aufwiesen, nämlich Katze 106 und Katze 130, wurden weggelassen.

6. Wegen Katzenmangel habe ich nur einmal zwei Tiere (Nr. 108/109) gleichzeitig verwenden können, dabei aber in ganz auffallender Weise die grosse Verschiedenheit der Reaktion zweier Tiere feststellen können.

Reiner Tetra, 97 mg/l, Gas wie immer gut gemischt.

(109) Das schwere Tier, 3700 g, (männl.),
braucht bis zum Liegenbleiben 9 Minuten,
bis zur schweren Narkose 287 Minuten.

(108) Das junge Tier, 1820 g schwer, (weibl.).
braucht bis zum Liegenbleiben 20 Minuten,
bis zur schweren Narkose 95 Minuten.

Das schwere Tier erholt sich, das leichte, empfindlichere stirbt.

Versuchsdauer Std.	Katze Nr. Datum	Gewicht Geschlecht	Gehalt mg/l	Speicheln, Nießen nach Min.	Schwanken nach Min.	Liegenbleiben nach Std.	Leichte Narkose nach Std.	Schwere Narkose nach Std.	Verhalten der Atmung nach x Std.
7h	104 28. II.	3500 g m.	64	2	8	5h 7'	—	—	1h 6' = 18 4h 51' = 28
2h 55'	115 29. III	3320 g m.	75	3	9	30'	2h 25'	2h 55'	1h 2' = 180, 1h 15' = 14 1h 40' = 60 (Cheyne-Stok 2h 30' = 24, (regelmäßig)
2h 27'	107 8. III.	2660 g w. (trächt.)	75	7	8	31'	—	2h 27'	31' = 18, 54' = 26, 1h 30' = 16, 2h 18' = 26, 2h 27' = 70
3h 46'	117 12. V.	3070 g m.	75	—	5	54'	3h 4'	3h 46'	54' = 60, 2h 29' = 68, 2h 48' = 79, 3h 41' = 68
1h 52'	105 2. III.	2200 g w.	85	sofort	7	15'	—	1h 52'	1h 6' = 30, 1h 29' = 36, 1h 51' = 44
1h 22'	111 24. III.	2595 g m.	85	2	8	21'	—	1h 22'	21' = 252, 46' = 20 1h 4' = 116, 1h 13' = 9
1h 41'	116 5. V.	2550 g w.	85	1	5	05'	1h 33'	1h 41'	20' = 16, 40' = 18, 1h 18' = 30, 1h33' = 11 (Cheyne-Stokes)
1h 35'	108 15. III.	1820 g w.	95	4	5	20'	—	1h 35'	21' = 40, 37' = 84 41' = 100, 52' = 68 (kurz, unregelmäßig); 1h 22' = 48 (regelmäßig)
4h 47'	109 15. III.	3700 g m.	95	4	6	09'	—	4h 47'	38' = 40, 55' = 32 1h 52' = 128, 1h 57' = 8 2h 12' = 44, 3h 7' = 6 3h 42' = 36 (immer unre
1h 58'	110 23. III.	2680 g m.	110	1	4	23'	45'	1h 58'	25' = 8, 1h 8' = 16, 1h 15' = 36 (Ch.-St.), 1h 30' = 20, 1h 35' = 48, 1h 40' = 55 (regelmäßig)
1h 49'	113 28. III.	2650 g w. (trächt.)	130	sofort	3	25'	47'	1h 49'	39' = 17 (Ch.-St.), 1h 12' = 80, 1h 27' = 65
1h 32'	114 28. III.	2050 g m.	130	—	2	06'	47'	1h 32'	12' = 8, 1h 8' = 40, 1h 27' = 36 1h 32' = 32 (immer unregelmäßig)
1h 21'	112 26. III.	2550 g m.	149	1	2	12'	29'	1h 21'	12' = 20, 46' = 17, 54' = 25

Schicksal des Tieres nach Herausnahme	Tiertemperatur x Grad C vor	Tiertemperatur x Grad C nach	Temperatur im Versuchsraum
is Tier liegt nießend am Boden; kann nach 2 Min ufen, erholt sich. Ist in den nächsten Tagen matt, eichelt stark. Stirbt am 3. Tage.	—	39,4	geheizt
r Cornealreflex ist sofort wieder da. Das Tier kann ch 20 Min. stehen. Erholt sich gut.	38,9	36,3	ca. 25 ° geheizt
ist 2 Min. lang künstliche Atmung nötig. Nach 6 Min. htet sich das Tier auf, nach 13 Min versucht es zu ufen. Ist am nächsten Tage matt; stirbt am 2. Tage post.	—	37,5	ca. 27 ° geheizt
rnealreflex nach 4 Min. wieder vorhanden; nach 10 Min· htet sich das Tier auf, läuft nach 29 Min. taumelnd· irbt nach 2 Tagen.	37,4	35,3	ca. 27 ° geheizt
is Tier versucht nach 9 Min. zu laufen. Wird am chsten Morgen tot gefunden.	—	37,2	geheizt
rnealreflex sofort wieder da; starkes Nießen. Nach 2 in. hebt das Tier den Kopf, nach 9 Min. läuft es schwan- nd. Erholt sich.	38,3	38,6	geheizt
rnealreflex nach 4 Min. wieder da. Nach 5 Min Kopf- ben, viel Nießen, nach 6 Min. Erbrechen. Nach 10 in. Laufversuch; am nächsten Tag ist das Tier schein- r frisch, stirbt am 2. Tage.	—	—	geheizt
ünstl. Atmung nötig. Nach 2 Min. Cornealreflex wieder . Nach 12 Min. lösen sich die klon.-tonischen Krämpfe. as Tier erbricht viel; ist am nächsten Tage matt; stirbt n 2. Tage post.	—	37,6	geheizt
rnealreflex nach 4 Min. wieder da. Atmung rasselnd. ach 35 Min. löst sich der Krampf, das Tier versucht zu ufen, erbricht viel. Am nächsten Tage matt. Erholt sich.	—	37,6	25 - 27 ° geheizt
rnealreflex nach 5 Min. wieder da. Nach 7 Min. wird r Kopf gehoben Nach 29 Min. kann sich das Tier f den Beinen halten. Die Atmung ist stöhnend = 124, ht in der Zeit von 30 Min. auf = 28 herunter. Erholt sich.	38,8	37,7	ca. 28 ° geheizt
rnealreflex nach 2 Min. wieder da; nach 20 Min. kann is Tier laufen; erholt sich scheinbar gut, frißt viel. Am Tage matt, stirbt nachmittags.	38,8	38,3	ca. 28 ° geheizt
rnealreflex nach 2 Min wieder da. Das Tier hat sehr el Zwangsbewegungen; zerbeißt alles, sogar die eigenen foten. Stirbt während der Nacht.	38,9	—	ca. 28 ° geheizt
ach 10 Min. setzt sich das Tier auf. Nach 11 Min. aufversuch. Das Tier erholt sich schlecht, bleibt matt, irbt am übernächsten Tage.	38,6	36,9	ca. 25 ° geheizt

Reiner Tetra mit Zusatz

Versuchsdauer Std.	Katze Nr. Datum	Gewicht Geschlecht	Gehalt mg/l	Speicheln, Nießen nach Min.	Schwanken nach Min.	Liegenbleiben nach Std.	Leichte Narkose nach Std.	Schwere Narkose nach Std.	Verhalten der Atmung nach x Std.
7h	131 20. VI.	3700 g m.	65	3	10	—	—	—	15' = 22. Dann wegen ßer Unruhe nicht zähl 2h 18' = 160, 3h 43' = 4h 23' = 220, 5h 8' = 5h 48' = 200, 6h 45' =
3h 40'	129 30. III	2570 g w. (trächt.)	75	sofort	3	45'	3h 10'	3h 40'	27' = 40, 45' = 45 (Typ. Ch.-S 1h 10' = 52. 1h 30' = 1 2h = 132, 2h 50' = 3h 30' = 98
5h 33'	133 21. IV.	3770 g m.	73	—	10	29'	3h 30'	5h 33'	29' = 15, 3h 40' = 1 4h 8' = 23, 4h 43' = 1 5h 3' = 17
3h 45'	134 22. IV.	3000 g m.	84	3	7	30'	2h 20'	3h 45'	35' = 30, 1h 5' = 6 1h 20' = 80, 1h 40' = 2h 10' = 85, 3h 45' = 8
2h 45'	128 16. III.	3110 g w. (trächt.)	96	sofort	9	30'	—	2h 45'	3' = 26, 50' = 20 (Typ. Ch.- 1h 5' = 36, 1h 30' = 2h 7' = 81, 2h 45' =
3h 16'	125 25. II	3970 g m.	110	11	17	35'	—	3h 16'	16' = 90, 49' = 1 1h 46' = 96, 1h 55' = 2h 19' = 84, 2h 26' = 2h 58' = 75, 3h 14' =
4h 3'	132 21. III.	2570 g m.	106	1	6	10'	3h 13'	4h 3'	1' = 36, 10' = 1h 3' = 51, 2h 43' = 3h 8' = 135, 3h 23' =
2h 13'	135 22. II.	2500 g m.	124	1	2	8'	1h 57'	2h 15'	8' = 11, 42' = 1h 20' = 18, 1h 42' =
1h 6'	126 8. III.	2980 g m.	149	—	8	20'	—	1h 6'	—

von 5% Alkohol.

Schicksal des Tieres nach Herausnahme	Tiertemperatur in Grad C vor	Tiertemperatur in Grad C nach	Temperatur im Versuchsraum
e Katze zeigt einen starken Rauschzustand. Nach 14 in. ist die Atmung noch = 70. Das Tier erholt sich gut.	38,2	38,6	25—30° geheizt
ch 12 Min. kommt das Tier auf die Beine. Nach 30 n. gelingt taumelndes Laufen. Tier stirbt am 3. Tage ch dem Versuche.	38,1	36,8	ca. 26° geheizt
rnealreflex nach 5 Min. vorhanden. Nach 20 Min. htet sich das Tier nach heftigem Nießen auf. Nach 22 in. Laufversuch. Tier erholt sich.	38,0	34,5	19—21° nicht geheizt
rnealreflex nach 5 Min. vorhanden. Nach 12 Min. pfheben, Tier ist steif, zittert. Nach 26 Min. läuft das er. Erholt sich gut.	—	—	—
ach 30 Min. kann das Tier laufen Erholt sich schlecht d stirbt am 2. Tage post.	—	37,3	ca. 25° geheizt
as Tier erholt sich langsam aus schwerer Atemnot. Erricht viel. Nach 15 Min. kann es torkelnd laufen. Erolt sich gut.	—	—	30° geheizt
rnealreflex nach 2 Min. vorhanden. Das Tier kommt ach 5 Min. auf die Beine und kann nach 7 Min. laun. Erholt sich gut.	—	38,8	25—30° geheizt
rnealreflex nach 3 Min. vorhanden. Nach 4 Min. Rektion auf Ohrenkneifen. Nach 5 Min. Kopfheben. Nach) Min. Laufversuch. Erholt sich gut.	38,5	35,3	25° geheizt
s ist künstliche Atmung nötig 5 Min. lang. Dann erolt sich das Tier rasch. Nach 10 Min. Laufversuch, as Tier erholt sich gut.	38,6	38,6	ca. 26° geheizt

Tetra mit

Versuchs-dauer Std.	Katze Nr. Datum	Gewicht Geschlecht	Gehalt mg/l	Speicheln, Nießen nach Min.	Schwanken nach Min.	Liegenbleiben nach Sdt.	Leichte Narkose nach Std.	Schwere Narkose nach Std.	Verhalten der Atmung nach x Std.
7h	155 11.VII.	2870 g w.	64	3	5	2h 45'	—	—	vorher 40, 56' = 35, 2h 20' = 5 4h 15' = 57, 6h 15' = 6 zuerst oberflächlich, sp tief
5h 35'	151 24. VI.	2170 g w.	85	1	2	25'	4h 24'	5h 35'	Immer sehr langsam, F sen bis zu 50 Sekunden obachtet 38' = 10, 2h 48' = 1 3h 38' = 3—10, 4h 14' = von da ab regelmäßig
2h 38'	154 4. VII.	3120 g m.	97	—	4	13'	1h 45'	2h 38'	18' = 10, 45' = 1 1h 5' = 17, 1h 58' = 2 2h 10' = 39, 2h 31' = 3
2h 39'	150 24. VI.	2820 g m.	108	5	3	20'	2h 17'	2h 39'	28' = etwa 10, 54' = 41, 2h 24' = 5
1h 28'	153 5. VII.	2100 g w.	130	sofort	2	5'	1h 13'	1h 29'	20' = 26, 53' = 3 1h 13' = 35, 1h 25' = 4
1h 10'	152 24. VI.	4070 g m.	145	2	4	20'	1h	1h 10'	40' = 25, 57' = 3

0,3 % CS_2.

Schicksal des Tieres nach Herausnahme	Tiertemperatur x Grad C		Temperatur im Versuchsraum
	vor	nach	
Tier liegt zitternd da. Atmung keuchend, viel Nie- Nach 4 Min. kommt es auf die Beine, nach 8 Min. t es taumelnd. Erholt sich scheinbar. Stirbt am 3. e post.	38,5	36,3	23—27° nicht geheizt
nealreflex nach 5 Min. vorhanden, ebenso die Reak- auf Ohrenkneifen. Das Tier liegt stark zitternd da. h 13 Min. hebt es den Kopf, nach 18. Min. kommt uf die Beine. Erholt sich langsam. Stirbt nach 2 Tagen.	37,6	36,6	20—25° nicht geheizt
Tier lag stark speichelnd im Kasten, Schaum vor n Munde Nach Herausnahme Atemstillstand. Durch Min. künstl. Atmung, die außer einigen selbständigen mzügen nach 5 Min. ohne Erfolg waren.	38,4	unter 34	25° nicht geheizt
nealreflex nach 9 Min. vorhanden, ebenso Reaktion auf renkneifen. Nach 20 Min. wird der Kopf gehoben, nach Min. kommt das Tier auf die Beine und kann nach 42 n. laufen. Erholt sich gut.	38,6	33,9	27—25° nicht geheizt
rnealreflex nach 9 Min. vorhanden, ebenso die übrigen lexe. Atmung = 60. Nach 17 Min Kopfheben, nach Min kann das Tier laufen. Zweimal Erbrechen. Nach 5 Std. Atmung = 30. Stirbt am 2. Tage nach d. Vers.	39,9	37,1	26° nicht geheizt
Atemstillstand, 3 Min. lang künstl. Atmung. Cornealex nach 4 Min. vorhanden. Nach 10 Min. wird der Kopf oben; nach 15 Min. kann die Katze laufen. Erholt sich.	38,4	37,3	25° nicht geheizt

Schlüsse aus den Tabellen.

Verhalten der Tiere.

Das qualitative Verhalten der Tiere im Versuche zeigt wenig Unterschied gegen die früheren Versuche. Es erübrigen sich deshalb weitere Bemerkungen darüber. Hervorheben möchte ich nur das Verhalten der Respirationsfrequenz während des Versuches. Während unter den Versuchen mit dem schwefelkohlenstoffhaltigen Tetrachlorkohlenstoff nur einmal eine Respiration bis 60 auftrat (in den anderen Versuchen die Zahl 40—50 nicht erreicht wurde, einmal der Versuch grossenteils eine Respiration von nur 3—13 Atemzüge zeigte), zeigten von den Tieren, die den chemisch reinen Tetrachlorkohlenstoff eingeatmet hatten, die Mehrzahl vorübergehende und zwar meistens mehr im Anfang oder auf der Höhe des Versuchs starke Erhöhung. Zahlen bis 180, 252, 128, 100, 80, fast bei jedem Tier wurde einmal 60 Respiration beobachtet. Die Tiere, die Alkohol zum reinen Tetrachlorkohlenstoff bekamen (10 an der Zahl), hatten fünfmal eine Respiration über 80. Mehrere davon auch wieder bis zu 130, ja 268. Im allgemeinen zeigte sich, dass die Temperatur im Kasten, die glücklicherweise immer notiert war, mit der hohen Respirationsfrequenz einigermassen parallel ging, aber nicht ausreichte, um alles zu erklären. So z. B. stimmt auf diese Erklärung nicht, dass, wie bei einigen Tieren beobachtet wurde, die Atmungszahl nach Herausnahme des Tieres höhere Werte erreichte als kurz vor Versuchsende; so hatte

Katze 110	vor	Versuchsende	55	Atemzüge,
	nach	„	124	„
„ 118	vor	„	36	„
	nach	„	68—76	„
„ 153 (3 Min.)	vor	„	41	„
	nach	„	60	„

Ein Nachsehen der früheren Versuche von Lehmann ergab, dass er bei den Vergiftungen mit Schwefelkohlenstoff in kleinen Dosen im allgemeinen eine niedere Respiration hatte. Es interessieren uns hier nur seine Versuche, die mit Mengen bis zu 1 mg im Liter ausgeführt sind. Denn selbst bei einem Schwefelkohlenstoffgehalt von 0,5 % wird bei 50 mg Tetrachlorkohlenstoff nur 0,25, bei 100 mg Tetra 0,5 und bei 150 mg 0,75 Schwefelkohlenstoff im Liter Atmungsluft sein. Diese Mengen wurden in den Versuchen Lehmann von Menschen und Tieren mit niederer

Respirationsfrequenz aufgenommen. Man könnte vermuten, dass der Gehalt an Schwefelkohlenstoff direkt die Respiration, also vielleicht die Reizwirkung des reinen Tetrachlorkohlenstoffs auf die Atemschleimhaut herabsetzte.

Herr Geheimrat Lehmann veranlasste mich, seine Ammoniak- und Salzsäureversuche einmal anzusehen und die Respirationsfrequenz der durch diese Gase rein lokal geschädigten Tiere zu betrachten. Es zeigen sich auch dort ganz erstaunliche Unterschiede in den einzelnen Versuchen, z. B. Archiv für Hygiene, Bd. 5, S. 91: Eine Katze zeigte bei rund 2,5 mg Ammoniak 48—24 Respiration, eine zweite bei rund 6 mg nach 45 Minuten 260, dann bis zum Tode abnehmend 120—36, eine dritte bei 6,5 mg die erste halbe Stunde normale Respiration, dann plötzlich 180, gegen Ende wieder 24, abnehmend bis 12. Eine vierte bei rund 10 mg in einem $3^1/_2$stündigen Versuch nie eine hohe Frequenz, sondern sie schwankte immer zwischen 16 und 30.

Ferner fiel die Unregelmässigkeit der einzelnen Atemzüge auf. Fast bei jedem Tiere wurde eine Zeit beobachtet, in der die Respirationen vollkommen ungeordnet erschienen. Vereinzelt wurde Aussetzung der Atmung von 30—50 Sekunden gesehen. Verschiedentlich war noch der ausgesprochene Typ der Cheyne-Stocke'schen Atmung vorhanden.

Wie oben erwähnt, wurden die Tiere nach Eintritt der tiefen Narkose herausgenommen. Sie lagen hilflos auf der Seite, zeigten leichte Speichelbefeuchtung. Die Tiere zitterten heftig, es zeigten sich oft tonische, ja tetanusähnliche Krämpfe. Die Pupillen waren extrem weit und zeigten wenig oder keine Lichtreaktion. Dieser Zustand der Pupillen hielt etwa eine Stunde lang an und behob sich dann langsam.

Gewöhnlich änderte sich der Zustand der Tiere nach dem Herausnehmen ziemlich rasch. Unter heftigem Niessen zeigten sie in umgekehrter Reihenfolge die Symptome der Einleitung der Narkose. Ich habe mein Material darauf durchgesehen, ob sich ein gesetzlicher Zusammenhang des Ablaufes der Erholungszeiten mit der Dauer und der Konzentration der Gaseinwirkung herstellen liesse. Von den 27 Tieren, die bis zur schweren Narkose gebracht und dann herausgenommen waren, erholten sich bis zum Punkte des — wenn auch schwankenden — Herumlaufens

7 Tiere in 6—10 Minuten, 2 Tiere in 21—25 Minuten,
6 „ „ 11—15 „ 6 „ „ 26—30 „
3 „ „ 16—20 „ 2 „ „ 31—41 „
1 Tier erholte sich überhaupt nicht.

Hierbei verhalten sich nach einer aufgestellten Tabelle die einzelnen Werte bezüglich Konzentration und Versuchszeit gegenseitig so verschieden, dass sie nicht voneinander abhängig gemacht werden können.

Konnte das Tier laufen, so kam sehr oft eine Zeit, in der das Tier von heftigen Zwangsbewegungen ergriffen war. Einzelne Tiere zerbissen alles, was sie erreichen konnten; ein Tier sogar seine eigenen Pfoten. Fast immer trat Erbrechen auf, dem stärkere Salivation vorausging. Auch eine Entleerung der Harnblase wurde häufig in diesem Stadium beobachtet, während unter den Versuchen, mochten sie noch so lange dauern, nur einmal Harnabgang beobachtet wurde. Meist kurze Zeit nach der Erholung, wenn die Tiere schon herumliefen, begannen sie plötzlich kläglich zu schreien. Aus Mund und Nase lief reichlich — vielfach schaumiger — Speichel ab. Dies konnte sich wiederholen. Immer, wenn das Tier in der Agone lag, trat diese starke Speichelproduktion wieder auf.

Erholte sich das Tier vollkommen, so konnte es schon am nächsten Tage ganz frisch sein. Meist aber brauchte es einige Tage zur Erholung.

Im Gegensatz zu den früheren Versuchen fiel hier eine verhältnismässig hohe Zahl von Todesfällen auf. Während in den Arbeiten von Herrn Geheimrat Lehmann trotz der Schwankung des Tetragehalts von 13—420 mg nur ein Tier kurz nach dem Versuche starb, starben bei mir ca. 50 % aller Tiere, und zwar in einem Zeitraum von 1—3 Tagen. Die Zahl der einzelnen Todesfälle verteilt sich auf die drei Arten des angewandten Giftes wie folgt:

Es kommen auf:

15 Tiere des reinen Tetra 10 tote Tiere = 66,6 %
6 „ „ CS_2- „ 4 „ „ = 66,6 %
10 „ „ Alkohol- „ 2 „ „ = 20 %

Es weisen also reiner Tetra und CS_2-haltiger Tetra den gleichen Prozentsatz an toten Tieren auf, während sich beim alkoholhaltigen Tetra verhältnismässig wenig tote Tiere finden. Die Todesfälle verteilen sich regelmässig über alle Konzentrationen [1]).

[1]) Nur bei den „Alkoholtieren" fällt auf, dass sämtliche Todesfälle auf die 5 von 65—96 mg/l vergifteten Tiere fallen, während die 5 übrigen Tiere mit höheren Dosen leben bleiben.

Die Tiere konnten am nächsten Tage vollkommen erholt scheinen, auch fressen. Am Nachmittage aber schon begannen sie dann meist matt, apathisch zu werden, suchten Wärme, frassen nicht, erbrachen, speichelten. Viele Tiere zeigten schon gleich nach der ersten Erholungszeit dieses Bild. Die Sektion ergab selten einen eindeutigen Befund. Fettreichtum des Nierengewebes, namentlich der tubuli contorti, ist nach Herrn Geheimrat Lehmann bei Katzen so häufig, dass man darauf nichts zur Beurteilung der Niere geben kann. Eine grössere Bedeutung hat ein acinozentraler Fettgehalt der Leber. Verfettung des Herzmuskels wurde nicht gefunden. Wichtiger waren Lungenveränderungen, Lungen- und Glottisödeme. Das Blut war immer, auch wenn die Sektion einen Tag post mortem stattfand, dunkel und flüssig, ohne Thrombenbildung. Natürlich wurden auch eine Reihe Veränderungen beobachtet, die nicht auf die Gifte zurückzuführen sind. Alle trächtigen Tiere starben; nur bei einem fand ein Abortus statt. Fresslust konnte nach obigem prognostisch nicht verwertet werden. Bei 5 Tieren stand nach Herausnahme aus dem Versuchsraum nach einigen Atemzügen die Atmung still. Bei 4 Tieren hatte die künstliche Atmung Erfolg. Beim 5. Tier konnte sie nur nach 5 Minuten einige Atemzüge hervorrufen. Die sofort angeschlossene Sektion ergab ein ausgesprochenes Lungenoedem mit reichlich schaumiger Flüssigkeit in Bronchien und Trachea.

Vergleiche ich nun zum Schluss meine Resultate mit denen, die im Jahre 1910 von Herrn Geheimrat Lehmann und seinen Schülern erhalten worden sind, so ergibt sich folgendes Resultat:

Die früheren Zahlen stimmen sehr gut mit denen, die ich jetzt für das Liegenbleiben, also für den ersten Grad der Schädigung gefunden habe. Die Linien liegen fast aufeinander. Es ist auch interessant, dass für das Liegenbleiben meine eigenen Versuche mit den verschiedenen Tetrasorten keine nennenswerten Differenzen ergeben haben und weiter, dass von einem Gehalt von 85 mg ab überhaupt kein deutlicher Einfluss der Konzentration auf die Zeit des Liegenbleibens zu konstatieren ist.

Die Kurven über die leichte Narkose zeigen unzweifelhaft, dass im Jahre 1910 eine geringere Giftigkeit gefunden wurde. Doch war die Zahl der Gesamtversuche erstens ziemlich klein — es sind 13 Versuche. Es fallen aber davon in die Breite meiner Versuche (von 70—150 mg)

nur je 5 Versuche. Es ist klar, dass bei nur 5 Versuchen Zufälle mitspielen können. Zwei Gründe lassen es möglich erscheinen, dass die damaligen Zahlen günstiger ausfielen, wie in meinen Versuchen. Ich musste in meinen Versuchen, die angestellt wurden, währenddem verschiedene andere Herren auch Katzen brauchten — also immer ein gewisser Katzenmangel im Institut herrschte — Tiere benützen, die vielfach erst ganz kurz im Institut waren und von deren Gesundheit man sich noch nicht überzeugt hatte, und die auch nicht akklimatisiert waren. Einzelne besonders früh eintretende Reaktionen erklären sich vielleicht hierdurch. In ähnlicher Weise mag mitwirken, dass ich eine ganze Anzahl trächtiger Katzen benützte. Während nämlich ein Einfluss des Geschlechtes auf die Empfindlichkeit der Tiere nach angestellten Spezialbetrachtungen nicht in Frage kommt, fällt auf, dass die trächtigen Tiere fast immer die niedrigsten Werte anzeigen. Dass solche Umstände mitgewirkt haben, geht daraus hervor, dass meine Maximalwerte vielfach den Werten der damaligen Kurve sich bis auf die Fehlergrenze näherten. Besonders auffallend ist aber, dass die Kurven sich umsomehr unterscheiden, je stärker die Konzentration wird, dass namentlich bei 150 mg früher eine leichte Narkose erst bei 2 1/2 Stunden, eine schwere Narkose bei 3 3/4 Stunden gefunden wurde.

Nach vielem Ueberlegen glaubt Herr Geheimrat Lehmann als wahrscheinlichsten Grund zu dieser Differenz annehmen zu müssen, dass damals die ausschliessliche Beobachtung des Tieres im Kasten noch nicht durchgeführt war. Es wurden Tiere, wenn es im Kasten nicht gelingen konnte, die Reizungen so vorzunehmen wie man es wünschte, herausgenommen (meist nur für sehr kurze Zeit) und mit möglichster Geschwindigkeit untersucht, aber immerhin konnte etwas Gasaustausch von Käfig- und Aussenluft stattfinden und es war auch den Katzen Gelegenheit geboten, einige Sekunden bis 1/2 Minute Frischluft zu atmen[1]). Die daraus entstehenden Fehler sind bei meiner Untersuchung vollkommen weggefallen, da wir, wie oben dargestellt, alle Reizungen der Tiere im Kasten durch ge-

[1]) In einem meiner aus anderen Gründen abgebrochenen Versuche zeigte sich, dass ein Tier, das schon auf der Seite lag und allem Anschein nach nicht mehr weit von der leichten Narkose entfernt war, nach kurzem Herausnehmen soweit erholt war, dass es sogar kurze Zeit im Apparat aufstand.

eignet angebrachte Glasstäbe und Vogelfedern vorgenommen haben.

Aus meinen Versuchen geht somit hervor, dass die leichte und schwere Narkose bei Tetra früher eintrat als in den früheren Versuchen des Würzburger Laboratoriums ermittelt wurde. Als zweites interessantes Resultat meiner Arbeit möchte ich angeben, dass die Zeiten, die zur Narkose von Katzen mit Tetra notwendig sind, auffallend differieren, auch differieren, wenn im gleichen Versuch zwei Tiere anwesend sind, sodass man Mittelwerte nur aus einem grösseren Material ableiten kann.

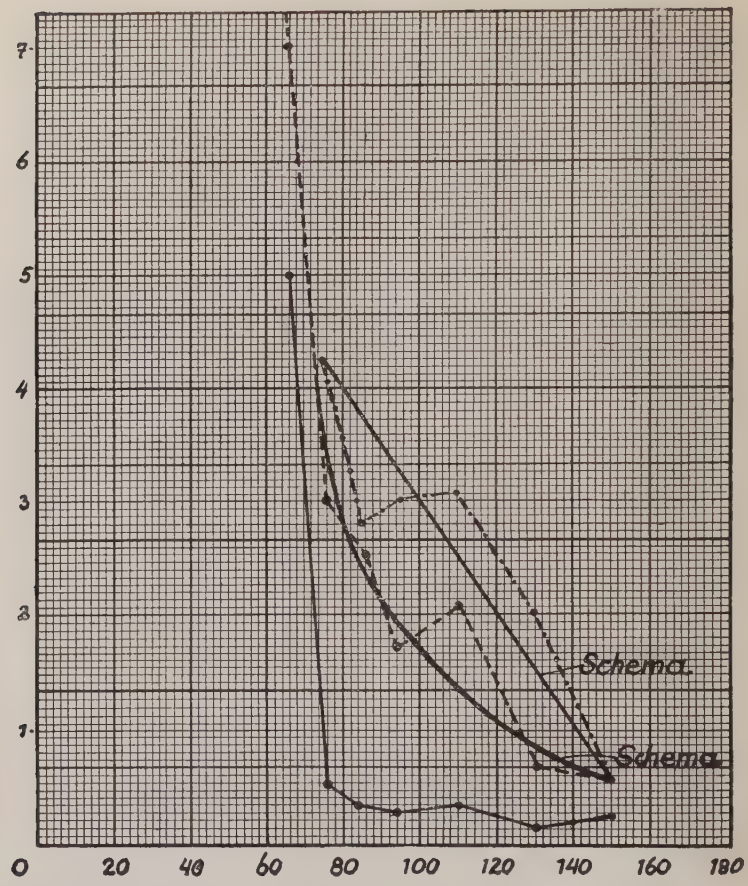
Es scheint, ohne den Tatsachen Zwang anzutun, ein Zweifel daran schwer möglich, dass im allgemeinen ein mit 5 % Alkohol versetzter Tetra weniger giftig ist wie reiner; dass aber auch dieser Beweis nicht allzu fest steht, geht wieder daraus hervor, dass ein Zusatz von 0,3 % Schwefelkohlenstoff auch eher die Giftigkeit herabgesetzt zu haben scheint, als dass er sie erhöht hätte. Nach einer Zusammenstellung der Werte, die sich aus dem Produkte von Versuchszeit und Konzentration des Giftes ergaben, zeigte sich, dass der Durchschnittswert c. t. von alkoholhaltigem und Schwefelkohlenstoff enthaltendem Tetra um weniges differierte (315 : 292), während der Durchschnittswert der Zahlen mit reinem Tetra wesentlich niedriger ist (211)[1]).

Wir haben oben alle Versuche, gegen die sonst kein Einwand war, zur Bildung der Mittelwerte herangezogen, gleichgültig welche Tetraqualität verwendet wurde.

Eine graphische Darstellung meiner Originalkurven sieht wenig schön aus bei der sehr verschiedenen Reaktion der einzelnen Fälle; ich habe mich deswegen begnügt, nur ein Sammelbild zu geben. Die Kurve des Liegenbleibens ist klar. Die gestrichelte gebrochene Linie gibt für leichte Narkose das Mittel aller Versuche (mit und ohne Alkohol und CS_2); die ausgezogene Linie gibt die Schematisierung dieser Werte zu einer platteren Kurve. Das gleiche bedeutet die punktierte Linie für schwere Narkose.

[1]) Man konnte annehmen, dass die reinen Tetratiere besonders schwach waren. Ihr Mittelgewicht betrug aber doch 2727 g, das der Alkoholtiere 3165 g und das der CS_2-Tiere 2858 g. Es ist nicht wahrscheinlich, dass diese Differenz von Bedeutung ist. In Geheimrat Lehmanns Versuchen war 2960 g das Durchschnittsgewicht.

Zusammenstellung der 3 Sammelkurven.



Bei 65 mg/l wurde weder schwere, noch leichte Narkose erreicht.

——————————— Liegenbleiben.

– – – – – – – – – – – – – – – Leichte Narkose.

——•——•——•——•—— Schwere Narkose.

Anhang.

Chronische Versuche.

Neben den akuten Versuchen wurden im März zwei chronische Versuche durchgeführt, mit je zwei Katzen. Beide Versuche wurden in zwei ventilierten Glaskästen, wie oben beschrieben, bei einer sorgfältig gleichgehaltenen Konzentration von 9 1/2—10 mg/l gemacht. Als Gift wurde in dem einen reiner Tetra, in dem anderen Tetra mit 5 % Alkoholzusatz verwendet.

Die Tiere mit reinem Tetra (25 Tage) zeigten ein ganz verschiedenes Verhalten. Das erste Tier, ein weibliches mit 3000 g, bot von Anfang an Zeichen der Schädigung: Es schlief viel im Versuch, war matt, ohne Fresslust, pflegte sich nicht mehr und zeigte zuletzt narkotische Symptome. An Gewicht hatte es stark (1 1/2 Pfund) abgenommen. Nach 9 Tagen war es tot. Die Sektion ergab eine Pneumonie und Ikterus.

Das andere Tier, ein männliches mit 3210 g, bot im Anfange ausser einigen Reizerscheinungen nicht viel besonderes. Erst nach dem 10. Tag beginnt es viel zu schlafen und wenig zu fressen und nun langsam fortschreitend immer mehr narkotische Erscheinungen zu zeigen (Speicheln, Taumeln bis Liegenbleiben und leichte Narkose am 25. Tag) unter fortwährender Gewichtsabnahme (im ganzen 650 g). Nach 26 Tagen wird der Versuch abgebrochen. Das Tier erholt sich sehr rasch wieder vollkommen.

Die Tiere mit Alkohol-Tetra (20 Tage) boten dagegen wenig bemerkenswertes. Die eine der Katzen, eine männliche mit 4420 g, zeigte nur vom 6. Tage an eine geringe Fresslust, die sich vom 18. Tag an wieder behob. Vom 9. Tage an schlief sie viel. Nach dem 20. Tage, an dem der Versuch abgebrochen wurde, hatte sie 770 g abgenommen, hat dies aber schon nach 14 Tagen wieder bis auf 300 g eingeholt.

Das andere Tier, ein weibliches mit 2850 g, frisst fast durchweg gut und schläft meist im Versuch, sonst zeigt es ausser einer Gewichtsabnahme von 220 g nach 20 Tagen nichts. Nach 14 Tagen hat es sein altes Gewicht wieder

bis auf 30 g. Weitere 14 Tage später stirbt es an einer akuten Infektionskrankheit.

Die Versuche stimmen mit den früheren von Herrn Geheimrat Lehmann überein. Auch er fand bei Dosen von 8—12 mg meist gutes Vertragen während 2—5 Wochen, aber auch einzelne Todesfälle nach wenigen Tagen. — Ob, wie man aus den Versuchen schliessen könnte, dem Alkoholzusatz eine giftigkeitsmildernde Wirkung zugeschrieben werden kann, bleibt dahingestellt.

Zum Schlusse obliegt mir noch die angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Professor Dr. Lehmann bestens zu danken für die Zuweisung der Arbeit und die fortgesetzte Beratung bei der Darstellung der Resultate, ebenso Herrn Privatdozent Dr. Schmidt-Kehl für die freundliche Unterstützung bei der experimentellen Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf.

Ich, Friedrich Mergner, bin am 5. August 1905 als Sohn des evangelisch-lutherischen Pfarrers Gotthold Mergner und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Sperl, zu Segnitz a. M. geboren.

Ich besuchte die Volksschule in Edelsfeld (Oberpfalz), 6 Jahre lang das humanistische alte Gymnasium zu Regensburg bis zur Obersekunda, sodann das neue Gymnasium in Nürnberg, woselbst ich im Jahre 1924 das Zeugnis der Reife erhielt. Nach 4 Semestern bestand ich in Erlangen das Physikum, meinen klinischen Semestern oblag ich in Erlangen, Tübingen und Würzburg, woselbst ich im Frühjahr 1929 das medizinische Staatsexamen bestand.

Ich versichere hiermit ehrenwörtlich, dass ich vorstehende Dissertation selbständig verfasst und dazu keinerlei unerlaubten Hilfsmittel verwendet habe.